

Efeitos adversos do abuso de esteróides anabólicos sobre o sistema cardiovascular

Anabolic steroids abuse and its adverse effects on the cardiovascular system

Waleska C. Dornas¹; Tânia Toledo de Oliveira² & Tânus Jorge Nagem³

RESUMO – Esteróides Anabólicos são derivados sintéticos de testosterona que foram desenvolvidos como terapia adjuvante para uma variedade de condições médicas. Devido a seus efeitos anabólicos, os Esteróides Anabólicos Androgênicos (EAA) tornaram-se populares entre atletas, fisiculturistas e levantadores de peso que utilizam excessivas doses com o objetivo de aprimorar o desempenho físico e melhorar a aparência. Ambos, usos ilícito e médico, indicam que esteróides anabólicos têm sido associados a muitos subsequentes efeitos adversos dentro de cada sistema corporal. Esses efeitos têm sido relacionados ao aumento do risco de doenças cardiovasculares por mecanismos tais como, mudanças do perfil de lipoproteínas, hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, possivelmente, prejudicando o relaxamento diastólico, mudanças trombogênicas na cascata de coagulação sanguínea e função plaquetária, predisposição para vasoplasma e cardiotoxicidade, sugerindo, assim, potenciais prejuízos para a saúde.

PALAVRAS-CHAVE – Esteróides anabólico-androgênicos, testosterona, lipoproteínas, hipertrofia, ventrículo esquerdo.

SUMMARY – Anabolic steroids were synthetic derivatives from testosterone which was developed as adjuvant therapy to a variety of medical conditions. Due to their anabolic effects, Anabolic Androgenic Steroids (AAS) became popular among athletes, bodybuilders and weight lifters who used in excessive doses to improve the physical acting and appearance. Both, illicit and medical uses indicate that anabolic steroids have been associated to many subsequent adverse effects within of each corporal system. Those effects have been related to cardiovascular diseases risk increase by mechanisms such as changes in the lipoproteins profile, concentric left ventricular hypertrophy, possibly harming the diastolic relaxation, thrombogenic changes in the blood cascade coagulation and platelets function, predisposition to vasoplasma and cardiotoxicity, suggesting thus its potential damages to the health.

KEYWORDS – Anabolic-androgenic steroids. testosterone. lipoproteins. hypertrophy. left ventricle.

INTRODUÇÃO

Por vários anos, a testosterona e seus derivados, têm sido largamente usados na medicina, no tratamento de doenças crônicas debilitantes (BASARIA & *et al.*, 2001) ou, por atletas, pelas suas propriedades anabólicas (KUHN, 2002).

Os efeitos diretos de EAA sobre o tecido cardíaco em humanos não têm sido bem examinados, embora, várias mortes de atletas, usando esteróides anabólicos, têm sido associadas a dano cardíaco (FRIEDL, 2000).

Desde quando a testosterona foi isolada de extratos de testículos em 1935, cientistas têm desenvolvido moléculas enfatizando efeitos anabólicos e prolongando sua atividade biológica para aumentar os valores terapêuticos, evitar o metabolismo de primeira passagem e facilitar a utilização sistêmica da molécula de testosterona (SHAHIDI, 2001; BAHRKE & YESALIS, 2004). Entre as muitas modificações feitas na testosterona (Figura 1), os EAA têm mostrado significativa atividade anabólica e reduzida androgenicidade (MOTTRAM & GEORGE, 2000).

Quando a molécula de testosterona é modificada pela

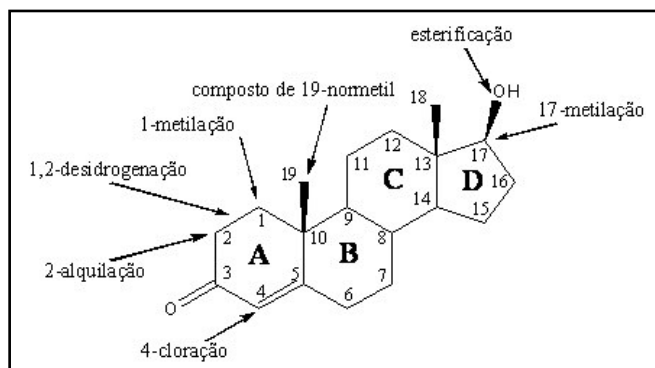


FIG. 1 - Estrutura básica de hormônios esteróides e as possibilidades de derivação química.

17- α -alkilação, um grupo metila (CH₃) é comumente introduzido na posição C17. Metiltestosterona foi o primeiro andrógeno 17- α -alkilados; outros do grupo incluem oximetolona, oxandrolona, stanozolol. Em outros 17- α -alkilados, como a noretandrolona, etilestrenol, e norboletona, um grupo etila (C₂H₅) é introduzido na posição C17- α . Os 17- α -alkilados, marcadamente, retardam a inativação hepática da testosterona, e,

Recebido em 12/3/2008

¹ Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Ouro Preto

² Departamento de Bioquímica e Biologia Celular da Universidade Federal de Viçosa

³ Departamento de Química da Universidade Federal de Ouro Preto

assim, podem ser administrados oralmente, com exceção do metenolona que é alquilado na posição C1. A esterificação da hidroxila em C-17, com longas cadeias alquílicas, atrasa a biotransformação da testosterona, produzindo derivados androgênicos que são mais solúveis em veículos lipídeos para injeção, sendo, portanto, menos polares e absorvidos mais lentamente (SHAHIDI, 2001).

Administração de EAA por atletas

Atletas usam drogas em ciclos de gradual aumento de doses e aumento do número de agentes combinados simultaneamente em suprafarmacológicas doses, megadoses, que estão entre 10 a 100 vezes superiores à dose terapêutica (KUHN, 2002).

Esse ciclo tem a duração de 6 a 12 semanas, com um período de descanso do consumo, e, freqüentemente, envolvem a combinação de agentes orais e injetáveis. Esse processo é chamado de "pirâmide", iniciando o ciclo com poucos compostos em baixa dosagem, seguido por aumento da dosagem e decréscimo do número de EAA. Após esse ciclo, um período de abstenção de 4 a 12 semanas é usado para minimizar os efeitos colaterais, recuperação do próprio sistema hormonal e/ou evitar detecção por testes durante as competições (MOTTRAM & GEORGE, 2000).

Para fins de doping, os EAA são geralmente usados por via oral ou parenteral (Tabela I). No entanto, mais recentemente, gels, cremes e outras formas de administração destas drogas, via retal, nasal, transdérmica, implantes de cápsulas entre outros, estão descritas como tentativas diversas de uso clínico e de abuso por atletas de elite (BAHRKE & YESALIS, 2004).

TABELA I
Esteróides anabólicos geralmente usados por atletas

Esteróides anabólicos orais (nome genérico)	Esteróides anabólicos injetáveis (nome genérico)
Oximetolona ^a	Decanoato de Nandrolona ^b
Oxandrolona ^a	Fenpropionato de Nandrolona ^b
Metandrostenolona ^a	Cipionato de Testosterona ^c
Etilestrenol ^a	Enantato de Testosterona ^c
Stanozolol ^a	Propionato de Testosterona ^c
Fluoximesterona ^a	Acetato de Trembolona ^d
Mesterolona	Trembolona ^d
Undecanoato de Testosterona	Stanozolol

^aEsteróides 17-alfa alquilados; ^bÉster 19-nortestosterona; ^cÉster de testosterona; ^dEsteróides Veterinários

A associação de outras drogas, procurando potencializar efeitos colaterais e dificultar a detecção dos EAA na urina é exemplificada por MOTTRAM & GEORGE, (2000):

- o hormônio de crescimento e a gonadotrofina coriônica são utilizados para potencializar o efeito anabolizante.
- o tamoxifeno e outros bloqueadores de estrógeno para diminuir a ginecomastia.
- a probenecida, por diminuir a excreção urinária, para dificultar a detecção, assim como, os diuréticos, que atingem esse objetivo por diluir a urina.
- para tornar os contornos da musculatura mais visíveis, a eliminação de líquido retido, causada pelos diuréticos, também é desejada.

- vários outros produtos, como vitaminas, aminoácidos, compostos protéicos, etc., são utilizados na esperança de que possam ajudar na melhora do desempenho físico e da aparência.

Como administrar altas dosagens de EAA conduz ao aumento da massa muscular e ganho de força, efeitos adversos têm sido observados, uma vez que, aumentando concentrações de metabólitos, também mais interações são registradas (RITSCH & MUSSHOFF, 2000).

EFEITOS ADVERSOS SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

EAA e hipertrofia cardíaca

O coração de machos em muitas espécies é maior do que o de fêmeas, mesmo após a eliminação da diferença de peso corporal. STOLT & *et al.*, (2000) relatam que a massa do ventrículo esquerdo (VE) entre atletas de *endurance* do sexo feminino não excede significativamente a massa do VE de sedentários do sexo masculino controle, $176 \pm 29g$ vs $167 \pm 37g$, respectivamente. Estudos experimentais apóiam a suposição de um direto efeito de androgênios no coração, sugerindo que estrogênio tem uma preventiva função na patogênese da hipertrofia do VE (LIP & *et al.*, 2000).

A atividade física tem um efeito significativo sobre o tamanho, aspecto e função do coração. Seis semanas de um moderado treinamento aeróbio resulta em dilatação do ventrículo esquerdo, cessando esse benefício em 3 semanas após o término do período de treinamento físico (WIGHT & SALEM, 1995). Observações em atletas que participam de esporte de resistência, mostram um desenvolvimento das dimensões da cavidade do VE sem um significativo aumento da espessura da parede (hipertrofia excêntrica), o que não é freqüentemente detectável em atletas envolvidos em treinamento de força, que mais comumente desenvolvem a parede do VE sem um significativo aumento na dimensão da cavidade (hipertrofia concêntrica) (Figura 2). DICKERMAN & *et al.*, (1997), em estudos ecocardiográficos, encontraram que EAA altera a morfologia do VE, sendo esta, marcadamente, mais concêntrica.

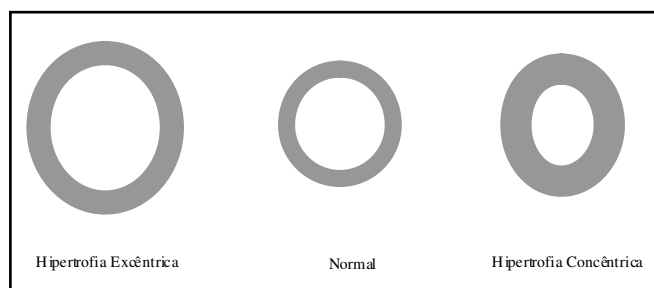


FIG. 2 - Secção cruzada do ventrículo esquerdo do coração

URHAUSEN e KINDERMANN (1999) encontraram, entre fisiculturistas que usavam EAAs, uma alta hipertrofia induzida. Treinamento com peso combinado ao uso de EAA, aumenta a espessura da parede do VE, volume diastólico final, e, o tempo de relaxamento isovolumétrico, é também significativamente prolongado (DICKERMAN & *et al.*, 1997).

A hipertrofia do VE é um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular e, isto tem sido uma conexão para fibrilação atrial, arritmia ventricular e morte súbita cardíaca (LIP & *et al.*, 2000).

Mudanças histopatológicas

Observou-se fibrose miocárdial e inflamação em amostras de autópsia miocárdial em ratos após uma exposição à EAA (FRIEDL, 2000; NIEMINEN & *et al.*, 1996) sendo, esses efeitos deletérios sobre células miocárdiais dependente da dose administrada e do tempo de exposição de EAA (MELCHERT & *et al.*, 1992).

Estudos experimentais em culturas de células miocárdiais revelam destruição de células associadas com atividade de contração deprimida, aumento da fragilidade lisossomal e atividade mitocondrial deprimida (MELCHERT & *et al.*, 1992). Além disso, TAGARAKIS e cols (2000) demonstram que exercício muscular combinado com EAA prejudica a adaptação microvascular cardíaca para condicionamento físico. Essa descoberta apóia o direto efeito de toxicidade dos EAA sobre o miocárdio.

Intervalo QT e dispersão

Intervalo QT no eletrocardiograma (ECG) é descrito como o tempo de ativação ventricular para o fim da recuperação elétrica. O prolongamento do intervalo QT entre atletas de resistência é considerado, podendo ocorrer devido ao aumento do tônus vagal ou da hipertrofia cardíaca adaptativa (BROWNE & *et al.*, 1982). O prolongamento do intervalo QT prediz morte em pacientes com doença cardíaca, mas não em indivíduos saudáveis (KARJALAINEN & *et al.*, 1997). Vários estudos também têm sugerido aumento de dispersão de QT associado ao aumento de mortalidade em pacientes hipertensos (MAYET & *et al.*, 1996). A hipertrofia do VE, induzida por substâncias anabólicas, reflete aumento da dispersão do intervalo de QT similar ao encontrado na hipertrofia VE hipertensiva (MAYET & *et al.*, 1996). Isto pode refletir em um aumento do risco de arritmias em usuários de EAA (NIEMINEN & *et al.*, 1996).

Alteração do perfil de lipoproteínas

Hormônios sexuais influenciam lipoproteínas e concentração de apolipoproteínas (MORRISON & *et al.*, 1998), sugerindo um risco indicador independente para o desenvolvimento de doença vascular (HARTGENS & *et al.*, 2004), parecendo ser o mais pronunciado efeito sobre lipídios e lipoproteínas pelos esteróides orais 17- α -alquilados, do que, pelos administrados parenteralmente: decanoato de nandrolona e ésteres de testosterona (HARTGENS H & *et al.*, 2004).

A literatura (UHHAUSEN & *et al.*, 2003) revela mudanças consistentes e dramáticas nos níveis plasmáticos de lipídios associados ao consumo de esteróides anabólicos. Vários estudos têm mostrado que o uso de EAAs resulta em depressão significante dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), enquanto, elevam-se os níveis de lipoproteínas de baixa densidade. (Tabela II). Essas alterações conduzem potencialmente para aterosclerose e aumento do risco de doenças coronárias estimado de três a seis vezes acima do normal.

Baixo nível de HDL está correlacionado negativamente com hipertrofia VE e, esse fator também têm sido independentemente associado com o desenvolvimento de fibrilação atrial, arritmia ventricular e morte súbita

TABELA II
Alterações nos níveis plasmáticos de lipídios, lipoproteínas e apolipoproteínas

Lipoproteínas	<p>↓ HDL HDL-2 (redução de 55 a 89%) HDL-3 (redução de 13 a 55%) ↑ LDL (oral – aumenta LDL) (injetável – não altera)</p>
Triglicerídeos	Nenhuma alteração
Apolipoproteínas	<p>↓ Apo-A (relacionada a HDL) ↑ Apo-B (relacionada a LDL)</p>

HDL (Lipoproteína de alta densidade); LDL (Lipoproteína de baixa densidade)

(LIP & *et al.*, 2000). A diminuição de HDL-C com administração de testosterona é comumente mediada pelo aumento da atividade da lipase hepática (HL). HL hidrolisa triacilglicerol e fosfolípido, mediante remoção de lipoproteínas do plasma. Essa hidrólise converte HDL₂ para mais leve densidade HDL₃ e, em adição, HL, pelo mesmo mecanismo, converte para LDL (HERBST & *et al.*, 2003).

Após cessar a utilização de EAA, o distúrbio lipídeo e o perfil de lipoproteínas recuperam-se totalmente, variando de algumas semanas até 3 a 5 meses (URHAUSEN & *et al.*, 2003). HARTGENS e cols (2004) demonstram que a recuperação depende acentuadamente da duração do uso de EAA.

Mudanças trombogênicas

Vários andrógenos 17- α -alquilados tem provocado o aumento da atividade do plasminogênio, proteína e anti-trombina III. Essas mudanças sugerem que andrógenos poderiam proteger contra trombose, mas, no entanto, nenhuma proteção tem sido relacionada a EAA (SHAHIDI, 2001); pelo contrário, possíveis mecanismos para um aumento do risco arterial de trombose devido aos esteróides anabólicos, incluem aumento dos níveis de vários fatores pró-coagulantes, diminuição da atividade fibrinogênica, aumento da agregação plaquetária, diminuição de protaciclina e inibição das propriedades do óxido nítrico (SHAHIDI, 2001; TAGARAKIS & *et al.*, 2000; VOGT & *et al.*, 2002).

Altos valores sanguíneos em usuários de EAA estimulam a eritropoiese e granulopoiese pelos andrógenos, com reversível aumento nos níveis de eritropoietina no organismo. Um aumento no hematócrito e trombócito pode ser considerado como aumento do risco cardiovascular, mortalidade e tendência de trombrócitos, contribuindo para a oclusão vascular (URHAUSEN & *et al.*, 2003).

Doença Isquêmica Cardíaca

Na literatura médica, muitos relatos de casos existem de prematura doença isquêmica aguda e relato de infarto do miocárdio com o abuso de EAA (APPLEBY & *et al.*, 1994; HUIE, 1994). DU TOIT & *et al.* (2005), usando ratos, mostraram que doses suprafisiológicas crônicas de esteróides anabólicos causam hipertrofia patofisiológica miocárdial, aumentando a susceptibilidade para isquemia/injúria reperusão.

A administração de vários EAA está associada a complicações cardiovasculares (Figura 3) que incluem hipertensão, cardiomiopatia, embolismo, derrame cerebral, arritmias, fibrilação atrial e infarto agudo do miocárdio (GRACE & *et al.*, 2003; SULLIVAN & *et al.*, 1999; GOMES & *et al.*, 2005).

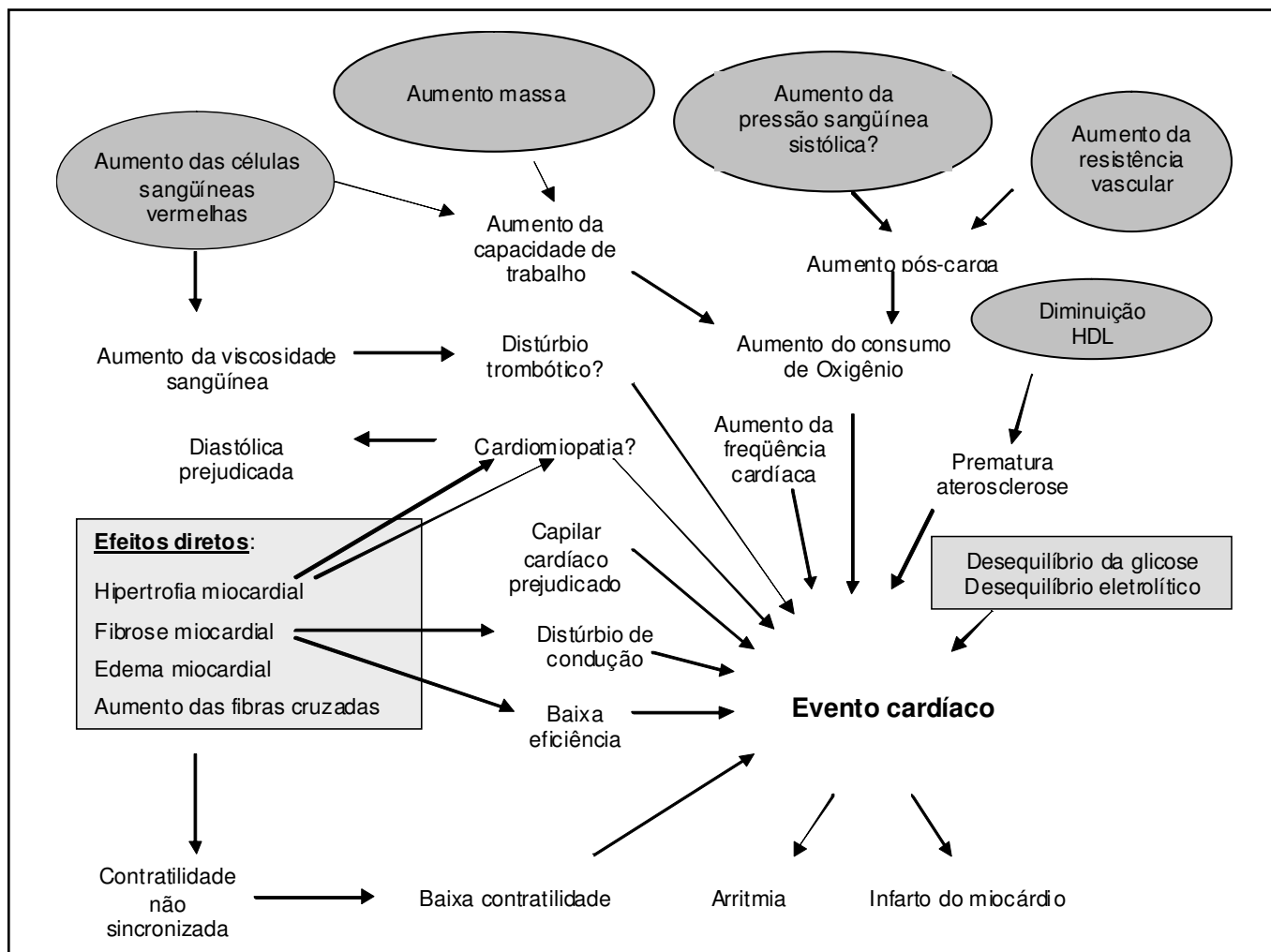


FIG. 3 - Proposta de mecanismos patológicos de prematuro evento cardíaco devido abuso de EAA

CONCLUSÃO

A frequência de eventos cardiovasculares entre pessoas utilizando esteróides anabólicos não é, provavelmente, representativa, já que é difícil encontrar indivíduos que admitem estar usando EAA, dificultando sobremaneira a detecção de eventos cardíacos que permitam observar os possíveis riscos desses agentes. Contudo, os efeitos adversos estudados sobre a administração de EAA são de grande importância, por representarem uma forma estratégica de prevenir o uso indiscriminado de tais substâncias, e, para redirecionar futuras pesquisas que intensifiquem o amplo conhecimento das alterações possíveis da química dos esteróides administrados no organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APPLEBY, M.; FISHER, M & MARTIN, M. Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *Int. J. Cardiol.* 1994; 44:171-74.
- BAHRKE, M.S & YESALIS, C.E. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004; 4:614-20.
- BASARIA, S.; WAHISTROM, J.T & DOBS, A.S. Clinical 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(11): 5108-17.
- BROWNE, K.F.; ZIPES, D.P & HEGER, J.J. *et al.* Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. *Am. J. Cardiol.* 1982; 50: 1099-1103.
- DICKERMAN, R.D.; SCHALLER, F.; ZACHARIAH, N.Y & MCCONATHY, W.J. Left ventricular size and function in elite bodybuilders using anabolic steroids. *Clin. J. Sport Med.* 1997; 7(2): 90-93.
- DU TOIT, E.F.; ROSSOUW, J.; VAN ROOYEN, J & LOCHNER, A. Proposed mechanisms for the anabolic steroid-induced increase in myocardial susceptibility to ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovascular Journal of South Africa* 2005; 16(1): 21-28.
- FRIEDL, K.E. *Effects of anabolic steroids on physical health.* In: YESALYS, C.E., editor. *Anabolic steroids in sport and exercise.* 2nd ed. Champaign (IL): Human Kinetics, 2000. p. 175-224.
- GRACE, F.; SCULTHORPE, N.; BAKE, J & DAVIES, B. Blood pressure and rate pressure product response in male using high dose anabolic androgenic steroids (AAS). *J. Sci. Med. Sport* 2003; 6(3): 307-312.
- GUNES, Y.; ERBAS, C.; OKUYAN, E.; BABALIK, E & GUMEN, T. Myocardial infarction with intracoronary thrombus induced by anabolic steroids. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2005; 5(2): 148-59.
- HARTGENS, F.; RIETJENS, G.; KEIZER, H.A.; KUIPERS, H & WOFFENBUTTEL, B.H. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br. J. Sports Med.* 2004; 38: 252-259.
- HERBST, K.L.; AMORY J.K.; BRUNZELL, J.D.; CHANSKY, H.A & BREMNER, W.J. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 week. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284: E1112 - E118.
- HUIE, M.J. An acute myocardial infarction occurring in an anabolic steroid user. *Med. Sci. Sports Exer.* 1994; 26: 408-13.
- KARJALAINEN, J.; REUNANEN, A & RISTOLA, P. *et al.* QT interval as a cardiac risk factor in a middle aged population. *Heart* 1997; 77: 543-48.
- KUHN, C.M. Anabolic steroids. *Recent Prog. Horm. Res.* 2002; 57: 411-34.
- LIP, G.Y.H.; Felmeden, D.C.; Li-Saw-Hee, F.L. *et al.* Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive cardiomyopathy? *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1653-65.

16. Mayet, J.; Shahi, M.; McGrath, K. *et al.* Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791-96.
17. MELCHERT, R.B.; HERRON, T.J & WELDER, A.A. The effect of anabolic-androgenic steroids on primary myocardial cell cultures. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1992; 24(2): 206-12.
18. MORRISON, J.A.; SPRECHER, D.L & BIRO, F.M. *et al.* Sex hormones and lipoproteins in adolescent male offspring of parents with premature coronary heart disease and a control group. *J. Pediatr.* 1998; 133: 526-32.
19. MOTTRAM, D.R & GEORGE, A.J. Anabolic steroids. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 14(1): 55-69.
20. NIEMINEN, M.S.; RÄMO, M.P & VIITASALO, M. *et al.* Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 1576-83.
21. RITSCH, M & MUSSHOF, F. Risks of anabolic drug abuse. Dangers and risks of black market anabolic steroid abuse in sports —gas chromatography-mass spectrometry analysis. *Sportverletz Sportschaden.* 2000; 14(1): 1-11.
22. SHAHIDI, N.T. A review of the chemistry, biological action, and clinical application of anabolic-androgenic steroids. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1355-90.
23. STOLT, A.; KARJALAINEN, J & HEINONEN, O. J. *et al.* Left ventricular mass, geometry and filling in elite female and male endurance athletes. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2000; 10: 28-32.
24. SULLIVAN, M.L.; MARTINEZ, C.M & GALLAGHER, E.J. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J. Emerg. Med.* 1999; 17(5): 851-7.
25. TAGARAKIS, C.V; BLOCH, W.; HARTMANN, G.; HOLLMANN, W & ADDICKS, K. Anabolic steroids impair the exercise-induced growth of the cardiac capillary bed. *Int. J. Sports Med.* 2000; 21(6): 412-8.
26. TAKAHASHI, M.; TATSUGI, Y & KOHNO, T. Endocrinological and pathological effects of anabolic-androgenic steroid in male rats. *Endocrine Journal* 2004; 51(4): 425-434.
27. URHAUSEN, A & KINDERMANN, W. Sports-specific adaptations and differentiation of the athlete's heart. *Sports Med.* 1999; 28(4): 237-44.
28. URHAUSEN, A.; TORSTEN, A & WILFREIED, K. Reversibility of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic-androgenic steroid abusers. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2003;84:369-375.
29. VOGT, A.M.; GEYER, H.; JAHN, L.; SCHÄNZER, W & KÜBLER, W. Cardiomyopathy associated with the uncontrolled self-medication of anabolic steroids. *Z. Kardiol.* 2002; 91: 357-362.
30. WIGHT, J.N & SALEM, D. Sudden cardiac death and the "athlete's heart" *Arch. Internal. Med.* 1995; 155: 1473-80.

Endereço eletrônico
Tânus Jorge Nagem
E-mail: tanus@ufop.br 151/459